

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
21. Dezember 2000 (21.12.2000)

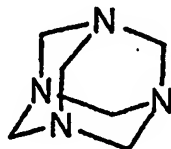
PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 00/76986 A1

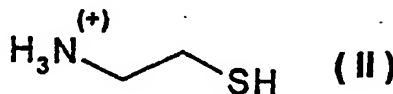
- (51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: C07D 277/04 (74) Anwälte: FORSTMAYER, Dietmar usw.; Boeters & Bauer, Bereiteranger 15, 81541 München (DE).
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/03213 (81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (22) Internationales Anmeldedatum: 11. April 2000 (11.04.2000) (84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität: 199 26 233.0 10. Juni 1999 (10.06.1999) DE
- (71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US*): PROBIODRUG GESELLSCHAFT FÜR ARZNEIMITTELFORSCHUNG MBH [DE/DE]; Weinbergweg 22, 06120 Halle/Saale (DE).
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): DEMUTH, Hans-Ulrich [DE/DE]; Hegelstrasse 14, 06114 Halle/Saale (DE). KRUBER, Susanne [DE/DE]; Reilstrasse 9, 06114 Halle (DE).
- Veröffentlicht:  
— Mit internationalem Recherchenbericht.
- Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: METHOD FOR THE PRODUCTION OF THIAZOLIDIN

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON THIAZOLIDIN



(I)



(II)

X<sup>(-)</sup>

(57) Abstract: The invention relates to a simple method for the production of a thiazolidin base and the salts thereof which is technically easy to accomplish. The invention specifically relates to a method for the production of a thiazolidin base and the salts thereof which is characterized in that hexamethylenetetramine of formula (I) is reacted with cysteamine or the salts thereof of formula (II), whereby X<sup>(-)</sup> represents an acid radical, preferably a halogenide or sulphate.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft die einfache und technisch leicht durchführbare Herstellung von Thiazolidin-Base und seinen Salzen. Insbesondere betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Herstellung von Thiazolidin-Base und deren Salzen, das dadurch gekennzeichnet ist, dass Hexamethylenetetramin der Formel (I) mit Cysteamin oder seinen Salzen der Formel (II), worin X<sup>(-)</sup> einen Säurerest darstellt, umgesetzt wird, wobei bevorzugt wird, wenn X<sup>(-)</sup> ein Halogenid oder Sulfat ist.

WO 00/76986 A1

## VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON THIAZOLIDIN

Die Erfindung betrifft die einfache und technisch leicht durchführbare Herstellung von Thiazolidin-Base und seinen Salzen.

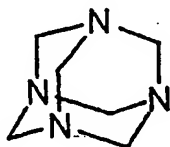
Thiazolidin kann als Zwischenprodukt zur Synthese von Aminoacyl- und Peptidyl-Thiazolididen dienen, die als Enzyminhibitoren sowohl diagnostischen als auch therapeutischen Wert besitzen [DEMUTH, H.-U., J. Enzyme Inhibition 3, 249 (1990)].

Da sich Aminoacyl Thiazolidide u.a. zur Regulation des Blutglukosespiegels bei Säugern eignen, ist die Darstellung dieser Verbindungen einschließlich ihrer Ausgangsstoffe in kostensparenden, technisch anwendbaren Verfahren von medizinischem, pharmazeutischem und wirtschaftlichem Interesse [vgl. DE 19 616 486].

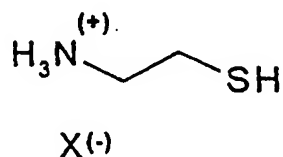
Es ist bekannt, daß man Thiazolidin und Thiazolidinderivate gewinnen kann, indem man Aldehyde mit Aminoethylsulphat oder -halogeniden mit Natriumsulfid in wäßriger Lösung unter exzessiver Energiezufuhr mehrere Stunden unter Rückfluß erhitzt. Die Ausbeuten betragen ca. 60 % der Theorie [vgl. US 4 584 407].

Demgegenüber war es die Aufgabe der vorliegenden Erfindung, ein Verfahren zur Herstellung von Thiazolidin-Base bzw. deren Salzen bereitzustellen, bei dem keine exzessive Energiezufuhr nötig ist.

Erfindungsgemäß wird nunmehr ein Verfahren zur Herstellung von Thiazolidin-Base und deren Salzen bereitgestellt, das dadurch gekennzeichnet ist, daß Hexamethylentetramin der Formel (I)



mit Cysteamin oder seinen Salzen der Formel (II)



worin X<sup>(-)</sup> einen Säurerest darstellt, umgesetzt wird, wobei bevorzugt wird, wenn X<sup>(-)</sup> ein Halogenid oder Sulfat ist.

Es ist als ausgesprochen überraschend zu werten, daß man nach diesem Verfahren die freie Base Thiazolidin und deren Salze in sehr hoher Reinheit und Ausbeute erhält, ohne daß bei der Reaktion größere Wärmemengen zugeführt werden müssen. Dies stellt einen wirtschaftlichen und technologischen Vorzug des erfindungsgemäßen Verfahrens insbesondere bei der technischen Herstellung von Thiazolidin dar [vgl. EP 0054409].

Erfindungsgemäß kann die Umsetzung z.B. in einem polaren Lösungsmittel wie einem Alkohol erfolgen. Bevorzugte Lösungsmittel sind Methanol und/oder Ethanol.

Als ein weiterer wirtschaftlicher und technologischer Vorzug des erfindungsgemäßen Verfahrens bei der technischen Herstel-

lung von Thiazolidin ist die Tatsache zu werten, daß Hexamethylenetetramin hinsichtlich des pharmazeutischen Einsatzes der Folgeprodukte des Thiazolidins unbedenklich ist, da es pharmazeutisch unbedenklich ist: lange Zeit wurde es als Harndesinfiziens und zur Lebensmittelkonservierung verwendet [vgl. Mutschler, Arzneimittelwirkungen, S.572f., Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsges. (1986)].

Vorzugsweise wird bei der Umsetzung Ammoniak vorgelegt und/oder zugesetzt. Dadurch kann die Synthese bis zur Stufe der freien Base in einem Schritt erfolgen [vgl. Ratner, S., Clarke, H.T., J. Am. Chem. Soc. 59, S.200-206 (1937)], so daß zusätzliche umständliche und teure Reaktionsschritte vermieden werden können.

Das erfindungsgemäße Verfahren, welches sowohl für den Labormaßstab als auch den großtechnischen Einsatz entwickelt wurde, wird z.B. so durchgeführt, daß man zu einer vorzugsweise methanolischen Lösung eines Cysteaminsalzes auf einmal oder in mehreren Portionen Hexamethylenetetramin als Feststoff oder in einem Lösungsmittel gelöst gibt. Das Gemisch kann mehrere Stunden bei Raumtemperatur, oder aber auch bei Temperaturen um 30-35 °C gerührt werden. Die angegebene Dosierung kann auch in umgekehrter Reihenfolge erfolgen.

Das erfindungsgemäße Verfahren muß nicht unbedingt wie andere Verfahren unter Inertgas durchgeführt werden [vgl. EP 0695744].

Das nach dem erfindungsgemäßen Verfahren hergestellte Thiazolidin kann als Ausgangsstoff zur Herstellung von pharmazeutisch anwendbaren Wirkstoffen verwendet werden. Die Erfindung wird anhand des folgenden Beispiels verdeutlicht.

Beispiel

Zu einer Lösung von 1,358 kg (12 mol) Cysteaminhydrochlorid, vorgelegt in 1,8 l Methanol bei 30 - 35 °C, werden bei einer Reaktionstemperatur von 30 - 35 °C 291,59 g (2,08 mol) Urotropin in zwei Portionen gegeben. Nach der Zugabe der ersten Portion des Hexamethylentetramins kann eine deutliche Exothermie (~45 °C) und Violettfärbung beobachtet werden, die Reaktionsmischung wird gekühlt. Ammoniumchlorid beginnt grob auszufallen. Nach Abklingen der exothermen Reaktion (1,5 h) wird die zweite Portion Hexamethylentetramin addiert. In den Ansatz wird Ammoniak bis zur Sättigung eingeleitet, 700 ml tert-Butyl-methylether werden addiert.

Das quantitative Ausfallen von Ammoniumchlorid kann als Improzesskontrolle gewertet werden.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  wird abgesaugt und der Filterkuchen mit der Reaktionslösung nachgewaschen. 300 ml Aminoethylethanolamin werden als Sumpfbildner in die Lösung gegeben. Thiazolidin wird destillativ gereinigt, Sdp.: 60-70 °C, 8-10 mbar. Die hochreine Substanz kann mit einer Ausbeute von 88-93 % erhalten werden.

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  (ppm) = 2,80-2,83 (t,  $^3J=6,45$  Hz, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ), 3,04-3,19 (t,  $^3J=6,45$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$ ), 4,05 (s, 2H,  $\text{NCH}_2\text{S}$ )

$^{13}\text{C-NMR}$  (100,5 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) 30,69 (s,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ) 47,31 (s,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$ ), 47.95 (s,  $\text{NCH}_2\text{S}$ )

MS (MALDI-TOF) 89 (M+H)

EA:  $\text{C}_3\text{H}_7\text{NS}$  ber.: C = 40,44 %      gef.: C = 40,27 %

5

H = 7,91 %

N = 15,72 %

S = 35,91 %

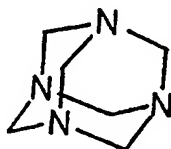
H = 8,02 %

N = 15,90 %

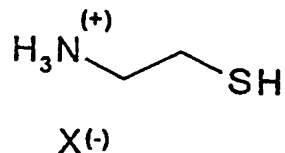
S = 35,73 %

## Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von Thiazolidin-Base und deren Salzen dadurch gekennzeichnet, daß Hexamethylenetetramin der Formel (I)



mit Cysteamin oder seinen Salzen der Formel (II)



worin X<sup>(-)</sup> einen Säurerest darstellt, umgesetzt wird.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß X<sup>(-)</sup> ein Halogenid oder Sulfat ist.

3. Verfahren nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung in einem polaren Lösungsmittel erfolgt.

4. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß das Lösungsmittel ein Alkohol ist.

5. Verfahren nach Anspruch 3 oder 4, dadurch gekennzeichnet, daß das Lösungsmittel Methanol oder Ethanol ist.

6. Verfahren nach Anspruch 3 oder 4, dadurch gekennzeichnet, daß vor und/oder während der Umsetzung Ammoniak zugesetzt wird.

7. Verfahren nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß Ammoniumsalz abgetrennt und/oder das Produkt destilliert wird.



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 00/03213

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D277/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 695 744 A (BAYER AG) 7 February 1996 (1996-02-07) cited in the application claim 1	1
A	EP 0 054 409 A (FINE ORGANICS LTD.) 23 June 1982 (1982-06-23) cited in the application claim 1 & US 4 584 407 A 22 April 1986 (1986-04-22) cited in the application	1
A	CH 590 857 A (L. GIVAUDAN & CIE S .A.) 15 June 1977 (1977-06-15) claims; examples 1-3	1
-/-		

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"A" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

11 July 2000

Date of mailing of the international search report

19/07/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Hass, C

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Patent Application No.

PCT/EP 00/03213

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>US 3 594 377 A (D. I. RELYEA)  20 July 1971 (1971-07-20)  column 1, line 67 -column 2, line 38</p>	1

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International Application No

**PCT/EP 00/03213**

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 695744	A	07-02-1996	DE 4427569 A	08-02-1996
			AT 159013 T	15-10-1997
			CN 1128759 A	14-08-1996
			DE 59500764 D	13-11-1997
			ES 2107273 T	16-11-1997
			HU 72758 A,B	28-05-1996
			JP 8059640 A	05-03-1996
			US 5574165 A	12-11-1996
EP 54409	A	23-06-1982	AT 15668 T	15-10-1985
			DE 3172383 D	24-10-1985
			JP 57140775 A	31-08-1982
			US 4584407 A	22-04-1986
CH 590857	A	31-08-1977	US 3944561 A	16-03-1976
US 3594377	A	20-07-1971	NONE	

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Insk. Jonaies Aktenzeichen

PCT/EP 00/03213

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D277/04

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchiertes Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

CHEM ABS Data

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beitr. Anspruch Nr.
A	EP 0 695 744 A (BAYER AG) 7. Februar 1996 (1996-02-07) in der Anmeldung erwähnt Anspruch 1	1
A	EP 0 054 409 A (FINE ORGANICS LTD.) 23. Juni 1982 (1982-06-23) in der Anmeldung erwähnt Anspruch 1 & US 4 584 407 A 22. April 1986 (1986-04-22) in der Anmeldung erwähnt	1
A	CH 590 857 A (L. GIVAUDAN & CIE S .A.) 15. Juni 1977 (1977-06-15) Ansprüche; Beispiele 1-3	1

-/-

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

11. Juli 2000

Abendedatum des internationalen Recherchenberichts

19/07/2000

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 6818 Patentkanal 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Hass, C

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Info: Jonaies Aktenzeichen

PCT/EP 00/03213

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	<p>US 3 594 377 A (D. I. RELYEA)</p> <p>20. Juli 1971 (1971-07-20)</p> <p>Spalte 1, Zeile 67 -Spalte 2, Zeile 38</p>	1

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Abkürzungszeichen

**PCT/EP 00/03213**

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
EP 695744	A	07-02-1996	DE	4427569 A	08-02-1996
			AT	159013 T	15-10-1997
			CN	1128759 A	14-08-1996
			DE	59500764 D	13-11-1997
			ES	2107273 T	16-11-1997
			HU	72758 A,B	28-05-1996
			JP	8059640 A	05-03-1996
			US	5574165 A	12-11-1996
EP 54409	A	23-06-1982	AT	15668 T	15-10-1985
			DE	3172383 D	24-10-1985
			JP	57140775 A	31-08-1982
			US	4584407 A	22-04-1986
CH 590857	A	31-08-1977	US	3944561 A	16-03-1976
US 3594377	A	20-07-1971	KEINE		